

- 1) 五十嵐 隆 : 小児の輸液療法 : 新たな視点からの見直し、第 4 回福岡小児科セミナー、福岡市、2011 年 2 月 18 日
- 2) 五十嵐 隆 : 小児の尿細管機能異常症 : 異常から正常を知る、川崎医学講演会、倉敷市、2011 年 3 月 18 日
- 3) Igarashi T : Maternal and child health: Japanese perspectives, Pediatric Academic Society and Asian Society for Pediatric Research, Denver, U.S.A. May 1, 2011
- 4) 五十嵐 隆 : 小児医療の課題とキワニスドール、キワニスクラブ講演会、東京都、2011 年 5 月 14 日
- 5) Igarashi T : Molecular pathogenesis of primary renal tubular acidosis, 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka-city, June 2, 2011
- 6) 五十嵐 隆 : 小児の輸液療法 : 新たな視点からの見直し、第 25 回日本小児救急医学会、東京、2011 年 6 月 11 日
- 7) 五十嵐 隆 : 小児の輸液療法 : 新たな視点からの見直し、北野病院講演会、大阪、2011 年 7 月 2 日
- 8) 五十嵐 隆 : 腎臓病学校検診への対応、所沢市小児科医会講演、埼玉、2011 年 7 月 26 日
- 9) 五十嵐 隆 : わが国の小児医療・小児医学の課題、大阪小児科医会、大阪、2011 年 9 月 17 日
- 10) 五十嵐 隆 : わが国の小児医療・小児医学の課題、高知小児科医会、高知、2011 年 9 月 18 日
- 11) Igarashi T : Maternal and child health: Japanese perspectives, Annual Meeting of China Pediatric Society, Kunming, China, 2011/9/20
- 12) 五十嵐 隆 : 小児の輸液療法 : 新たな視点からの見直し、北里大学小児科講演会、神奈川、2011 年 10 月 20 日
- 13) 五十嵐 隆 : 尿細管機能異常症の病因病態の解明、岐阜、第 4 回川島糸球体カンファランス、2011 年 11 月 19 日
- 14) 佐藤大輔、張田豊、大門主税、栗原秀剛、廣瀬智威、大野茂男 : 限外濾過膜としてのスリット膜のターンオーバーのメカニズム. 第 100 回東京腎生理集談会、東京、2011 年 9 月 10 日
- 15) 佐藤大輔、張田豊、大門主税、栗原秀剛、廣瀬智威、大野茂男 : スリット膜のターンオーバー制御を担う分子機構の解明 : aPKC-Par 複合体を介した nephrin の細胞膜局在変化. 第 54 回日本腎臓学会学術集会、横浜、2011 年 6 月 15-17 日
- 16) Sato D, Harita Y, Daimon C, Kurihara H, Hirose T, Ohno S: Molecular mechanism regulating the turnover of nephrin: The role of cell polarity regulator, aPKC-PAR complex. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, June 2-4, 2011
- 17) Kanda S, Harita Y, Sekine T, Igarashi T, Inoue T, Hattori S. Development of TRPC6 inhibitor –antagonistic role of Nephrin peptide on TRPC6 activation- The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, June 2-4, 2011
- 18) Kanda S, Harita Y, Sekine T, Igarashi T, Inoue T, Hattori S. Toward the practical use of Nephrin peptides as a TRPC6 inhibitor. American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, Nov 8-13, 2011

研究分担報告書

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（SRNS）に対して行った多施設共同試験後の長期成績

研究分担者 本田雅敬 東京都立小児総合医療センター 副院長

研究要旨

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（SRNS）に対して行った多施設共同試験、「小児 SRNS に対するシクロスポリンとステロイド治療」に登録した 35 例の 5 年後の予後について検討した。5 年後の腎生存率は 97%であり、後方視的研究である既報より良好であった。しかし完全寛解 31 例のうち、71%が免疫抑制療法を要している状況であった。小児 SRNS の治療は、腎不全を防ぐことから、長期間の再発をコントロールすることに変化している。

研究協力者 濱崎祐子 東京都立小児総合医療センター

A. 研究目的

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（SRNS）の寛解率はシクロスポリンによって改善した。しかし SRNS の長期予後については報告が少なく、またその多くは後方視的研究である。今回、小児 SRNS の発症から 5 年間の予後を前方視的に観察することを目的とした。

B. 研究方法

2001 年 1 月から小児難治性腎疾患治療研究会が行った多施設共同試験、「小児 SRNS に対するシクロスポリンとステロイド治療」に登録した 35 例の 5 年後の予後、治療法、有害事象を検討した。初回腎生検結果は、微小変化型（MC）23 例、び慢性メサンギウム増殖（DMP）5 例、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）7 例であった。1 年に 1 回、各登録施設に調査票を送ることによりデータを収集した。予後は寛解（完全寛解、不完全寛解）と非寛解に分類した。（倫理面への配慮）ヘルシンキ宣言にのっとり研究をおこなった。

C. 研究結果

5 年後の年齢中央値 7.6 歳。腎生存率 97%であった。予後の内訳は完全寛解 31 例（MC/DMP 25 例、FSGS 6 例）、不完全寛解 1 例（FSGS）、非寛解 3 例（全例

MC/DMP）であった。非寛解には末期腎不全 1 例、保存期腎不全（CKD stage4）、低アルブミン血症 1 例が含まれた。完全寛解 31 例のうち 22 例（71%）が免疫抑制薬治療を行っており、7 例は免疫抑制薬投与下で頻回再発型ネフローゼ症候群であった。また、もっとも多く使用されている免疫抑制薬はシクロスポリンであった。さらに、治療後 4 ヶ月目に寛解していた症例の 5 年後の予後は良好であった。有害事象は高血圧 8 例、骨粗しょう症 6 例、白内障 2 例、歯肉腫張 2 例であった。身長 SD 値は、平均 -3.3 で 4 例が -2.0 であった。eGFR は 130.4 ml/min/1.73m²（末期腎不全、保存期腎不全症例を除く）であり、腎機能障害を示す症例はなかった。5 年後の腎生存率は 97%で有害事象も許容範囲内であり、これは今までの後方視的観察による 5 年腎生存率（70-80%）に比べ良好であった。その理由の一つとして、治療を早期に開始し、積極的にシクロスポリンとステロイドを使用したことが考えられた。

シクロスポリンは中止すると頻回に再発するという報告が多く、我々の結果でも同様であった。しかし SRNS は寛解しなければ 10 年で約 50%が末期腎不全に至る疾患であることから、まず寛解導入が重要であり、それには第 1 選択薬に位置づけられているシクロスポリンを投与する必要がある。

次に、先行研究で治療後 4 ヶ月に寛解していた症例は、5 年後はほぼ寛解していたことから、治療後 4

ヶ月の治療反応性が5年後を予測できる可能性があると考えた。一方で4ヶ月目に治療に反応していない症例には、他の治療を加えるか、治療を変えることが望ましいと言える。

この研究の長所は前方視的で多施設共同試験であり、観察期間が5年と比較的長く、全例の予後を確認できたことである。問題点はFSGSの症例数がやや少ない、先行研究後の治療プロトコルを規定しなかった、遺伝子検査を行っていないことなどがあげられる。

E. 結論

小児SRNSに対するシクロスポリンとステロイドによる治療は、良好な長期予後を得られ、有害事象も許容範囲内であった。治療後4ヶ月の反応性は、5年後の状態を予測する因子となる可能性が示唆された。一方、シクロスポリン終了後の免疫抑制薬依存性は大きな問題である。今後の課題として、免疫抑制薬依存や難治性SRNSの治療についての検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

本田雅敬. 小児腎不全のトータルケア. 日本小児腎不全学会雑誌. 2011, 31: 47-50

○本田雅敬. 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRNS)におけるステロイドパルス療法. PROGRESS IN MEDICINE. 2011, 31: 2123-2128

○新井田麻美, 本田雅敬. 慢性糸球体腎炎・ネフローゼ症候群治療における免疫抑制薬(リツキサン、MMF、TACなど). Mebio. 2011, 28: 79-85

○木村健二郎, 吉田雅治, 武曾恵理, 本田雅敬. ネフローゼ症候群 Up to date—特に免疫抑制薬の進歩に焦点を当てて—. Nephrology Frontier, 2011, 10: 14-23

池宮城雅子, 濱崎祐子, 山田剛史, 松本真輔, 濱田陸, 稲葉彩, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 腹膜透析管理中の難治性緑膿菌肺炎に対し

トブラマイシン吸入が有効であった1例. 日本小児腎不全学会雑誌. 2011, 31: 272-274

山田剛史, 坂井智行, 池宮城雅子, 松本真輔, 稲葉彩, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児腎性貧血患者の赤血球は大きい. 日本小児腎不全学会雑誌. 2011, 31: 323-324

○坂井智行, 池宮城雅子, 山田剛史, 松本真輔, 稲葉彩, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 肺合併症をもつPD導入患児の予後. 日本小児PD・HD研究会雑誌, 2011, 23: 21-22

Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Hataya H, Robert H. M, Honda M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney diseases. Pediatr Nephrol. 2011; 11: 1873-1882

Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. ASN. 2011; 1301-1307

Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H. Japan renal biopsy registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. Clin Exp Nephrol. 2011; 15: 493-503

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究

分担研究報告書

（主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授）

「頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与2時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験（JSKDC03）」

分担研究者 飯島一誠

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野教授

研究要旨

頻回再発型ネフローゼ症候群を有する小児患者を対象に、シクロスポリン投与2時間後血中濃度値(C2)による投与量調節法の高値調節法と低値調節法との間でランダム化に基づく有効性と安全性の比較検討を行った(JSKDC03)。高値調節群では、C2を600-700 ng/mLに調節して6ヵ月間投与後、7ヵ月時から450-550 ng/mLに調節して18ヵ月間投与し、低値調節群では、C2を450-550 ng/mLに調節して6ヵ月間投与後、7ヵ月時から300-400 ng/mLに調節して18ヵ月間投与した。有効性の主要評価項目は無再発期間とし、腎組織障害発生割合及びその他の有害事象発現割合を安全性評価項目とした。なお、本試験のデザインは、modified selection designとし、「低値調節群と高値調節群の間に安全性の大きな違いがなく、前者の寛解率を後者の寛解率が一定の閾値（8%）を超えて上回っていれば後者（高値群）を選択し、そうでなければ前者を選択する」という意志決定規則に則って研究グループ内での標準治療を決定することとした。目標症例数は各群50例の計100例とした。

計94例の頻回再発型ネフローゼ症候群を有する小児患者が登録されたが、両群で若干の登録後除外患者があり、結局、最終解析対象者は、高値調節群43例、低値調節群42例の計85例であり、両群患者の臨床・検査所見には差を認めなかった。24ヶ月間の無再発率は、高値調節群が64.4%、低値調節群が50.0%（ハザード比0.57；95%信頼区間：0.29-1.11；P=0.094）であったが、高値調節群の無再発率が低値調節群のそれを8%上回る事後確率は73.7%であった。24ヶ月間に頻回再発やステロイド依存性等に進行しない割合は、高値調節群が88.1%、低値調節群が68.4%（ハザード比0.33；95%信頼区間：0.12-0.94；P=0.028）であった。また、再発回数（人年法）は、高値調節群が0.410回/年、低値調節群が0.945回/年で、その比は0.434；95%信頼区間：0.190-0.841；P=0.016であった。シクロスポリン慢性腎毒性等の腎組織障害割合及びその他の有害事象発現割合は両群で差を認めなかった。

以上より、高値調節群で用いた「C2を600-700 ng/mLに調節して6ヵ月間投与後、7ヵ月時から450-550 ng/mLに調節して18ヵ月間投与する」という治療法を研究グループ内での標準治療とした。

【研究協力者】

佐古まゆみ

(独) 国立成育医療研究センター臨床
研究センター治験推進室医師

斉藤真梨

横浜市立大学大学院医学群 臨床統計
学・疫学助手

A. 研究目的

シクロスポリンは小児頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) に有効であり、我々は、シクロスポリンの旧製剤であるサンデイミュン及び新製剤であるマイクロエマルジョン製剤ネオオーラルに関して、有効で安全なトラフモニタリングによる投与法を報告してきた (*Kidney Int.* 73:1167-1173, 2008, *Nephrol Dial Transplant.* 25:3956-3962, 2010)。

最近、ネオオーラルを用いた小児腎移植では、ネオオーラル内服後 4 時間の血中濃度曲線下面積 (AUC₀₋₄) によるモニタリングが有用であると報告された。また、AUC₀₋₄ と最も相関する単一ポイント血中濃度が内服 2 時間後の血中濃度 (C₂) であることが明らかにされ、小児腎移植領域でも C₂ モニタリングが用いられるようになってきた。

我々も小児 FRNS 患者を対象として、シクロスポリン AUC₀₋₄ と内服後の各時間での血中濃度の相関を検討したが、やはり C₂ が最も相関性の高い単一ポイントであり、小児 FRNS においても C₂ モニタリングを行うべきではないかと考えられるようになった。

本研究の目的は、小児 FRNS 患者に

対して、有効で安全な C₂ モニタリング方法を明らかにすることである。

B. 研究方法

頻回再発型ネフローゼ症候群を有する小児患者を対象に、シクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値 (C₂) による投与量調節法の高値調節法と低値調節法との間でランダム化に基づく有効性と安全性の比較検討を行った (JSKDC03)。高値調節群では、C₂ を 600-700 ng/mL に調節して 6 ヶ月間投与後、7 ヶ月時から 450-550 ng/mL に調節して 18 ヶ月間投与し、低値調節群では、C₂ を 450-550 ng/mL に調節して 6 ヶ月間投与後、7 ヶ月時から 300-400 ng/mL に調節して 18 ヶ月間投与した。有効性の主要評価項目は無再発期間とし、頻回再発及びステロイド依存性・再発・無再発症例割合、再発回数 (回/患者/日) を副次的評価項目とした。また、腎組織障害発生割合及びその他の有害事象発現割合を安全性評価項目とした。なお、本試験のデザインは、modified selection design とし、「低値調節群と高値調節群の間に安全性の大きな違いがなく、前者の寛解率を後者の寛解率が一定の閾値 (8%) を超えて上回っていれば後者 (高値群) を選択し、そうでなければ前者を選択する」という意志決定規則に則って研究グループ内での標準治療を決定することとした。目標症例数は各群 50 例の計 100 例とした。

本研究の実施体制は別紙 1 に示すとおりである。

C. 結果

1) 登録症例

全国の34施設で倫理審査委員会の承認が得られた。本試験には2005年4月から2009年3月までの4年間で、別紙2に示す15施設から計94例の頻回再発型ネフローゼ症候群を有する小児患者が登録された。登録後に患者選択基準に合致しない症例が1例あり、その症例を除いた93例がランダムに高値調節群46例および低値調節群47例に振り分けられた。ある施設から登録された患者ではC2値がほとんど測定されておらず、不適格施設として、この施設からの登録患者8例全例(高値調節群3例、低値調節群5例)が登録後除外され、結局、高値調節群43例、低値調節群42例の計85例が解析対象となった。両群患者の臨床・検査所見には差を認めなかった。

2) シクロスポリン血中濃度

投与後6ヶ月までの平均シクロスポリン血中濃度は、高値調節群が572.4 ng/ml (365.7-729.4 ng/ml)、低値調節群が468.0 ng/ml (353.2-633.4 ng/ml)であり、高値調節群が有意に高かった($p<0.001$)。また、投与後7-24ヶ月の平均シクロスポリン血中濃度は、高値調節群が489.5 ng/ml (352.2-624.8 ng/ml)、低値調節群が382.2 ng/ml (183.0-650.0 ng/ml)であり、高値調節群が有意に高かった($p<0.001$)。

さらに、投与後3ヶ月目と9ヶ月目のAUC₀₋₄は、高値調節群がそれぞれ1944.7 ng·hr/ml (1238.5-3959.0 ng·hr/ml)、1554.7 ng·hr/ml (840.0-2672.5 ng·hr/ml)、低値調節群がそれぞれ1704.7 ng·hr/ml

(410.0-3385.0 ng·hr/ml)、1316.6 ng·hr/ml (615.0-1934.5 ng·hr/ml)であり、いずれも高値調節群が有意に高値であった($P<0.001$)。

3) 有効性評価

24ヶ月間の無再発率は、高値調節群が64.4%、低値調節群が50.0% (ハザード比0.57; 95%信頼区間: 0.29-1.11; $P=0.094$)であったが、高値調節群の無再発率が低値調節群のそれを8%上回る事後確率は73.7%であった。24ヶ月間に頻回再発やステロイド依存性等に進行しない割合は、高値調節群が88.1%、低値調節群が68.4% (ハザード比0.33; 95%信頼区間: 0.12-0.94; $P=0.028$)であった。また、再発回数(人年法)は、高値調節群が0.410回/年、低値調節群が0.945回/年で、その比は0.434; 95%信頼区間: 0.190-0.841; $P=0.016$ であった。

4) 安全性評価

シクロスポリン慢性腎毒性等の腎組織障害割合及びその他の有害事象発現割合は両群で差を認めなかった。

D. 考察

本研究は、小児FRNS患者に対するC2モニタリングによるシクロスポリン治療での適正なC2値を検討するために行われた世界で初めての比較試験である。我々のこれまでの研究から、小児FRNS患者を対象としたトラフモニタリングによるシクロスポリン治療では、最初の6か月を80-100 ng/mlに、その後の18か月を60-80 ng/mlに維持すると、比較的有効で安全に治

療できることが明らかになっているが、それらの患者の治療開始1ヶ月後のC2値は、 486.0 ± 203.9 ng/mlであった。また、腎移植の維持期における推奨C2値が800 ng/mlとされている (*Transplantation* 73:S12-S18, 2002) ことから、それよりやや低いを700 ng/ml上限として、400-700 ng/mlの範囲にC2をコントロールすれば、安全性・有効性ともに高いC2モニタリングによるシクロスポリン治療法を確立することができる考えた。

本研究は、C2値400-700 ng/mlの範囲の中で、高めにC2目標値を設定した場合（高値調節群）と低めに設定した場合（低値調節群）の有効性・安全性を比較検討し、どちらの治療法が適切であるかを評価するための臨床試験である。試験デザインに関しては、高値調節群の優越性を検証する試験デザイン（優越性試験）では300数十例の症例を必要とし、これまで我が国で行われたFRNS臨床試験の登録状況を鑑みると症例登録に10年以上を要することから非現実的であり、今回はmodified selection designを選択した。なお、有効性評価の主要評価項目は「無再発率」であり、「低値調節群と高値調節群の間に安全性の大きな違いがなく、前者の寛解率を後者の寛解率を一定の閾値（8%）を超えていれば後者（高値調節群）を選択し、そうでなければ前者を選択する」という意思決定規則に従って、本研究グループ内での標準治療を選択することとした。

シクロスポリン血中濃度は、高値調節群の最初の6ヶ月で目標よりやや低い傾向にあったが、いずれの時期も高値調節群は低値調節群に比して有意に高値であり、両群とも、ほぼプロトコルに沿った治療が行われたと考えられる。

24ヶ月間の無再発率は、統計学的には有意ではないが高値調節群が低値調節群を約15%上回り、高値調節群の無再発率が低値調節群のそれを8%上回る事後確率は73.7%であった。さらに、24ヶ月間に頻回再発やステロイド依存性等に進行しない割合は、高値調節群が低値調節群より有意に高く、再発回数（人年法）も、高値調節群が低値調節群より有意に低かった。また、シクロスポリン慢性腎毒性等の腎組織障害割合及びその他の有害事象発現割合は両群で差を認めなかった。以上より、高値調節群をグループ内の標準治療として選択することとした。

この高値調節群の結果を、Ishikuraらが行った小児FRNS患者に対するトラフモニタリングによるシクロスポリン治療研究 (*Nephrol. Dial. Transplant.* 25: 3956-3962, 2010) と比較したところ、24ヶ月間の無再発率は64.4% vs. 58.1%、24ヶ月間に頻回再発やステロイド依存性等に進行しない割合は88.1% vs. 88.5%、2年間の治療後にシクロスポリン慢性腎毒性を発症する頻度は6.5% vs. 8.6%であり、差は認めなかった。

以上より、小児FRNS患者に対して、C2モニタリングによるシクロスポリン投与を行う場合には、C2を600-700

ng/mLに調節して6ヵ月間投与後、7ヵ月時から450-550 ng/mLに調節して18ヵ月間投与する方法を、トラフモニタリングによるシクロスポリン投与を行う場合には、Ishikuraらが示したトラフ値を80-100 ng/mLに調節して6ヵ月間投与後、7ヵ月時から60-80 ng/mLに調節して18ヵ月間投与する方法を用いるのがよいと考えられた。

E. 結論

高値調節群で用いた「C2を600-700 ng/mLに調節して6ヵ月間投与後、7ヵ月時から450-550 ng/mLに調節して18ヵ月間投与する」という治療法を研究グループ内での標準治療とした。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1) 論文発表

英文論文

1. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*, in press

2. Nishimura N, Hartomo TB, Pham TV, Lee MJ, Yamamoto T, Morikawa S, Hasegawa D, Takeda H, Kawasaki K, Kosaka Y, Yamamoto N, Kubokawa I, Mori T, Yanai T, Hayakawa A, Takeshima Y, Iijima K, Matsuo M, Nishio H. Epigallocatechin gallate inhibits sphere formation of neuroblastoma BE(2)-C cells. *Environ Health Prev Med*, in press

3. Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, Kobayashi I, Tsuge I, Imaizumi M, Sasahara Y, Hayakawa A, Nozu K, Iijima K, Ito S, Horikawa R, Nagai Y, Takatsu K, Mori H, Ochs HD, Miyawaki T. Identification of FOXP3-negative regulatory T-like (CD4(+)CD25(+)CD127(low)) cells in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Clin Immunol*, 2011, 141(1):111-20.

4. Fujioka K, Morioka I, Nozu K, Nishimoto M, Amano M, Tagami M, Honda S, Yokoyama N, Yamada H, Iijima K, Matsuo M. A surviving case of papillorenal syndrome with the phenotype of Potter sequence. *Pediatr Int*, 2011, 53(3) 406-8

5. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H,

- Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(5):694-9.
6. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N; Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6):1301-7
7. Iijima K. Rituximab treatment for childhood refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2011, 53(5):617-21
8. Shima Y, Nozu K, Nozu Y, Togawa H, Kaito H, Matsuo M, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent EIARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous SLC2A9 mutation. *Pediatrics*, 2011, 127(6):1621-5
9. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(10):1823-8
10. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Treatment strategies for Henoch-Schonlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatr Nephrol*. 2011, 26(4):563-9
11. Lo YF, Nozu K, Iijima K, Morishita T, Huang CC, Yang SS, Sytwu HK, Fang YW, Tseng MH, Lin SH. Recurrent deep intronic mutations in the SLC12A3 gene responsible for Gitelman's syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(3): 630-9
12. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Sako M, Miyajima M, Nozu K, Nishii K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-mesenchymal transition in cyst lining epithelial cells in an orthologous PCK rat model of autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(2):F511-20
13. Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R,

Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N.
Disappearance of glomerular IgA
deposits in childhood IgA nephropathy
showing diffuse mesangial proliferation
after 2 years of
combination/prednisolone therapy.
Nephrol Dial Transplant, 2011,

26(1):163-9

邦文論文

14. 飯島一誠: CAKUT に対する
治療戦略 CAKUT と遺伝子変異, 日
本小児腎不全学会雑誌, 2011, 31,
9-10

15. 佐藤泰征, 佐々木聡, 岡本
孝之, 伊東広臨, 楠幸博, 鈴木昭, 深
澤雄一郎, 大坪裕美, 橋村裕也, 貝
藤裕史, 飯島一誠, 有賀正: 学校検
尿により発見されたフィブロンク
チン関連腎症の 1 例日本小児腎不全
学会雑誌, 2011, 31, 156-158

16. 竹田雅, 石村武志, 三宅秀
明, 田中一志, 藤澤正人, 石森真吾,
橋村裕也, 貝藤裕史, 飯島一誠: 小
児腎移植におけるバルガンシクロ
ピルの使用経験, 日本小児腎不全学
会雑誌, 2011, 31, 197-199

17. 石森真吾, 大坪裕美, 橋本
総子, 牟禮岳男, 中川卓, 橋村裕也,
貝藤裕史, 飯島一誠, 松尾雅文: 高血
圧と神経症状を認めた慢性腎臓病
の 3 例, 日本小児腎不全学会雑誌,

2011, 31, 320-322

18. 貝藤裕史, 飯島一誠: 急性
腎不全が疑われるとき(特集子ども
の臨床検査--症候から診断・治療
へ)--(疾患からみる臨床検査の進め
かた), 小児科診療, 2011, 74 増
刊, 304-308

19. 飯島一誠: 【腎炎・ネフロー
ゼの免疫抑制療法-さらなる有効性
と安全性を求めて】小児ネフローゼ
症候群におけるあらたな治療戦略,
医学のあゆみ, 2011, 237(9)879-883

20. 貝藤裕史, 飯島一誠: 【輸液
Q&A】脱水患者になぜスポーツドリ
ングを勧めてはいけないのですか?,
小児内科, 2011, 43(4)769-770

21. 貝藤裕史, 飯島一誠: 【子ど
もの臨床検査症候から診断・治療
へ】疾患からみる臨床検査の進めか
た急性腎不全が疑われるとき, 小児
科診療, 2011, 74 増刊, 304-308

22. 飯島一誠, 佐古まゆみ, 木
村利美, 服部元史, 亀井宏一, 野津
寛大, 宍戸清一郎, 相川厚, 森田研,
後藤芳充, 和田尚弘, 大塚泰史, 長
田道夫, 斉藤真梨, 本田雅敬, 土田
尚, 中村秀文: 小児腎移植における
ミコフェノール酸モフェチルの多
施設共同オープンラベル臨床試験
有効性・安全性、薬物動態の評価, 日
本小児腎臓病学会雑誌, 2011, 24(1),

36-46

23. 木全貴久, 蓮井正史, 山下美代子, 金子一成, 野津寛大, 飯島一誠: OCRL1 および CLCN5 に遺伝子変異を認めない Dent 病の兄妹例, 日本小児腎臓病学会雑誌, 2011, 24(1):92-95

24. 亀井宏一, 伊藤秀一, 飯島一誠: 採尿を必要としないイヌリンクリアランスの測定の試み, 日本腎臓学会誌, 2011, 53(2):181-188

2) 学会発表

国際学会

1. Hashimura Y, Nozu K, Otsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Morisada N, Kaito H, Iijima K, Matsuo M. Alport Syndrome Associated with Hemophilia A – Molecular Mechanism of Phenotypic Divergence between Siblings. The 2011 PAS/ASPR Joint Meeting, 2011

2. Shima Y, Nozu K, Togawa H, Kaito H, Iijima K, Matsuo M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent Exercise-Induced Acute Renal Failure and PRES with Severe Renal Hypouricemia by Compound-Heterozygous SLC2A9 Mutation. The 2011 PAS/ASPR Joint Meeting, 2011

3. Ito S, Udagawa T, Ogura M, Sako M, Kamei K, Iijima K. Efficacy of Maintenance Therapy with

Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. the 2011 PAS/ASPR Joint Meeting, 2011

4. Iijima K. Rituximab for Refractory Nephrotic Syndrome The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

5. Ito S, Kamei K, Udagawa T, Ogura M, Fujimaru T, Ishikawa T, Sato M, Fujinaga S, Iijima K. National survey of rituximab treatment for childhood idiopathic nephrotic syndrome The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

6. Mukaiyama H, Nakanishi K, Togawa H, Hama T, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. NPHS1 gene analysis in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

7. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Effectiveness of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

8. Hashimura Y, Nozu K, Ishimori S,

- Otsubo H, Hashimoto F, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Genotype-phenotype correlation of Japanese X-linked Alport syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011
9. Oka M, Iijima K, Hashimura Y, Otsuka Y, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M. Compound heterozygous mutations in COL4A3 or COL4A4 may correlate with a better prognosis in autosomal-recessive Alport syndrome The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011
10. Otsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Hashimura Y, Fu XJ, Kaito H, Morisada N, Nagatani K, Iijima K, Matsuo M. "Alport-like" glomerular basement membrane changes in a Japanese girl with renal-coloboma syndrome due to PAX2 mutation The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011
11. Hashimoto F, Nozu K, Otsubo H, Ishimori S, Hashimura Y, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Deep intronic mutations in COL4A5 causes X-linked Alport syndrome The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011
12. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criteria in children with asymptomatic constant isolated proteinuria The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011
13. Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Kaito H, Hashimura Y, Iijima K, Yoshikawa N. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in children The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011
14. Ishimori S, Otsubo H, Hashimoto F, Hashimura Y, Kaito H, Morisada N, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Clinical characteristics of silent lupus nephritis in children: a single center experience The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011
15. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. clinical distinction between genetically-proven gitelman's and pseudo-gitelman's syndrome ERA-EDTA Congress 2011, 2011
16. Kaito H, Nozu K, Nakanishi K, Hashimura Y, Shima Y, Ninchoji T, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M.

Investigation of molecular background for patients with exercise-induced acute renal failure ERA-EDTA Congress 2011, 2011

17. Ohtsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Ninchoji T, Fu XJ, Hashimura Y, Kaito H, Morisada N, Uesugi N, Iijima K. Genetic Backgrounds in Patients with Glomerulopathy with Fibronectin Deposits. American Society of Nephrology Kidney Week, 2011

18. Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Acceleration of Smad3 for patients with exercise-induced acute renal failure. ERA-EDTA, 2011

国内学会

19. 飯島一誠. 小児ネフローゼ症候群の新たな治療戦略第 28 回日本医学会総会 2011 東京 (中止となり DVD での発表), 2011

20. 大坪裕美、橋本総子、石森真吾、忍頂寺毅史、橋村裕也、貝藤裕史、森貞直哉、上杉憲子、飯島一誠、松尾雅文. 本邦におけるフィブロネクチン腎症患者の FN1 遺伝子変異と表現型についての検討第 54 回日本腎臓学会学術総会, 2011

21. 濱武継、中西浩一、向山弘展、戸川寛子、島友子、田中亮二郎、貝藤裕史、飯島一誠、吉川徳茂. 小児無症候性

蛋白尿における腎生検の適応第 54 回日本腎臓学会学術総会, 2011

22. 亀井宏一、中西浩一、伊藤秀一、斎藤真梨、石倉健司、幡谷浩史、本田雅敬、飯島一誠、吉川徳茂. 多剤併用療法を施行した小児重症 IgA 腎症の長期予後第 54 回日本腎臓学会学術総会, 2011

23. 忍頂寺毅史、貝藤裕史、橋村裕也、神岡一郎、野津寛大、中西浩一、田中亮二郎、吉川徳茂、飯島一誠. 血清アルブミン値と組織所見に基づいた小児紫斑病性腎炎の治療戦略第 54 回日本腎臓学会学術総会, 2011

24. 向山弘展、中西浩一、濱武継、戸川寛子、島友子、宮嶋正康、吉原大輔、長尾枝澄香、高橋久英、飯島一誠、吉川徳茂. cpk マウス ARPKD モデルにおける上皮間葉移行(EMT)第 54 回日本腎臓学会学術総会, 2011

25. 島友子、中西浩一、向山弘展、濱武継、戸川寛子、貝藤裕史、飯島一誠、吉川徳茂. 小児 IgA 腎症におけるオックスフォード分類の有用性第 54 回日本腎臓学会学術総会, 2011

26. 島友子、中西浩一、濱武継、向山弘展、戸川寛子、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠、吉川徳茂. 巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症に対する ACEI の治療反応性第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011

27. 亀井宏一、中西浩一、伊藤秀一、斎藤真梨、佐古まゆみ、石倉健司、幡谷浩史、本田雅敬、飯島一誠、吉川徳茂. 多剤併用療法を施行した小児重症 IgA 腎症の長期予後第 114 回日本小児

科学会学術集会, 2011

28. 忍頂寺毅史、貝藤裕史、橋村裕也、
神岡一郎、濱平陽史、中西浩一、田中
亮二郎、飯島一誠、吉川徳茂、松尾雅
文.血清アルブミン値と組織所見に基
づいた紫斑病性腎炎の治療戦略第 114
回日本小児科学会学術集会, 2011

29. 飯島一誠.小児難治性ネフローゼ
症候群の新たな治療戦略第 41 回日本
腎臓学会西部学術大会, 2011

30. 松原雄、長尾和宏、西岡敬祐、前
田利彦、遠藤修一郎、宮田仁美、荒木
真、富田真弓、橋本総子、橋村裕也、
貝藤裕史、飯島一誠、家原典之、深津
敦司.IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の新規変異
と濃厚な家族歴を有し、遺伝性腎炎が
疑われた一例第 41 回日本腎臓学会西
部学術大会, 2011

31. 長久博子、後藤俊介、中井健太郎、
藤井秀毅、原重雄、大坪裕美、橋村裕
也、貝藤裕史、飯島一誠、西慎一. COL
4A3 遺伝子の変異を認めた常染色体
優性 Alport 症候群と思われる 1 例第
41 回日本腎臓学会西部学術大会, 2011

32. 橋村裕也、大坪裕美、橋本総子、
石森真吾、忍頂寺毅史、貝藤裕史、森
貞直哉、門口啓、西慎一、飯島一誠. 腎
移植後の副甲状腺機能亢進症に対し
て副甲状腺摘出術を行った一症例第
33 回日本小児腎不全学会学術集会,
2011

別紙 1 JSKDC03 研究実施体制

1) JSKDC03 研究代表者

飯島 一誠 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野
〒650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5-1
TEL : 03-3416-0181 FAX : 03-3416-2222 E-mail : iijima-k@ncchd.go.jp

2) JSKDC 効果安全性評価委員会

ただし、効果安全性評価委員は患者の診療に直接関与しない。

五十嵐 隆 東京大学大学院医学系研究科小児科学
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
TEL : 03-5800-8821 FAX : 03-3816-4108 E-mail : iga7400@mxq.mesh.ne.jp

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
TEL : 03-5841-3518 FAX : 03-3814-2779 E-mail : ohashi@epistat.m.u-tokyo.ac.jp

3) JSKDC プロトコル委員会

中村 秀文 国立成育医療センター治験管理室
本田 雅敬 東京都立清瀬小児病院腎内科
矢田 菜穂子 和歌山県立医科大学小児科
濱崎 祐子 東京都立清瀬小児病院腎内科

4) JSKDC データセンター

日本臨床研究支援ユニット
〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル2F
TEL : 03-5298-8551 FAX : 03-5298-8535
データ管理・統計解析・監査責任者 : 大橋 靖雄 日本臨床研究支援ユニット

5) JSKDC 研究事務局

和歌山県立医科大学小児科
〒641-8509 和歌山市紀三井寺811-1 TEL : 073-441-0633 FAX : 073-444-9055
事務局責任者 : 中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科

別紙2 JSKDC03 症例登録施設

足利赤十字病院小児科

熊本中央病院小児科

神戸大学病院小児科

国立成育医療センター腎臓科

国立病院機構埼玉病院

東京女子医科大学腎臓小児科

東京都立清瀬小児病院腎臓内科

東京都立八王子小児病院

獨協大学小児科

姫路赤十字病院小児科

兵庫県立こども病院腎臓内科

福岡市立こども病院・感染症センター

福岡赤十字病院小児科

横浜市立大学附属市民総合医療センター

和歌山県立医科大学小児科

厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と
治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究
(主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授)

初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした
標準治療(再発時プレドニゾロン治療)と標準治療+高用量ミゾリビン併用治療の
多施設共同オープンランダム化比較試験 (JSKDC05)

分担研究者 中西浩一 和歌山県立医科大学小児科講師

研究要旨

特発性小児ネフローゼ症候群 (NS) は腎糸球体から血中蛋白が尿に漏れ出る状態で、低蛋白血症と全身性の浮腫が現れる。NS の 90%は、ステロイドが有効なステロイド感受性であるが、約 40~50%が「頻回再発型」に移行する。頻回再発型では免疫抑制薬により治療されるがその選択肢は限られており、頻回再発型への進行予防が重要である。本研究では NS を対象としたオープンランダム化並行群間比較試験によって、標準治療(再発時プレドニゾロン治療)+高用量ミゾリビン併用治療が標準治療に対して頻回再発抑制効果に優れることを検証し、NS における頻回再発型への移行阻止治療を確立する。

A. 研究目的

本研究の目的は、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者における高用量ミゾリビン併用治療の頻回再発抑制効果の検証することである。頻回再発型小児ネフローゼ症候群では治療に難渋することが多く、頻回再発型への進行予防が重要である。頻回再発型への進行を抑制することにより、より有効かつ安全に小児ネフローゼ症候群の管理が行える。より良い治療法により、再発の回数を減少させ患者および家族に利益をもたらす。

B. 研究方法

初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象としたオープンランダム化並行群間比較試験によって、標準治療(再発時プレドニゾロン治療)+高用量ミゾリビン併用治療が標準治療に対して、頻回再発抑制効果に優れることを検証する。

【倫理面への配慮】

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針(2008年厚生労働省告示第415号)」を遵守して実施する。

登録患者の同定や照会は、登録番号を用いて行われる。登録患者の氏名等の個人データは実施医療機関からデータセンターへ知らされることはな

い。

<両親又は法的保護者への説明と同意>

小児患者から法的に定められた同意を得ることは基本的に困難なので、小児患者が本試験に参加することに対して両親又は法的保護者が責任を負う。研究責任医師又は分担医師は、患者が本試験に参加する前に、各実施医療機関の倫理審査委員会で承認の得られた説明同意文書(別添文書)を用いて、両親又は法的保護者に十分に説明し、本試験への参加について自由意思による同意を文書により得るものとする。この場合、代諾者と患者との関係を示す記録を残すものとする。

<小児患者への説明とアセント>

概ね7歳以上の小児患者に対し、患者が理解できる言葉や用語で十分な説明を行う。

C. 結果

プロトコル委員会で協議を重ね、試験実施計画(別途添付)を作成した。概要を以下に示す。

【目的】初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象としたオープンランダム化並行群間比較試験によって、標準治療(再発時プレドニゾロン治療)+高用量ミゾリビン併用治療が標準治療に対して、頻回再発抑制効果に優れることを検証する。

<主要評価項目>頻回再発までの期間
<副次評価項目>無再発期間、無再発割合、再発回数(回/患者)、ステロイド依存性までの期間、ステロイド抵抗性までの期間、ステロイド総投与量(mg/m²/患者)
<その他の評価項目>試験薬ミゾリビンの薬物血中濃度(C0、C3)、薬物動態
<安全性評価項目>有害事象発現割合

【対象(選択基準、除外基準)】小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者(発症年齢が2歳以上11歳未満)のうち、初発寛解後6ヶ月以内に再発しステロイド感受性*を示す患者で、法的保護者から本試験の参加に対する同意が得られた患者。ただし、二次性ネフローゼ症候群と診断された患者、試験治療により病状を悪化させるおそれのある患者は除外する。

*適格性判断時のみ、再発時治療開始3週間でステロイド感受性を判定する。

【試験治療】登録された患者に対し、ランダム化割付結果に従い、標準治療群(再発時プレドニゾン治療群)または標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群の試験治療を行う。再発を認めた場合は再発時治療を行う。

【目標症例数と試験実施予定期間】目標症例数:120例(標準治療群60例、標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群60例)

<登録予定期間>

2011年3月～2015年2月(4年間)

<試験実施予定期間>

2011年3月～2017年2月(6年間)

本研究の中央施設である当院において平成23年2月18日に開催された倫理委員会において審議され承認を受け、平成23年3月1日から登録が開始された。平成24年1月末日でIRB承認施設が33施設、登録症例数は8施設である。

実施施設のIRB通過を支援するため随時各施設の求めに応じて対応した。

登録促進のため、班会議の開催(平成23年5月)、依頼文書を送付した(平成23年10月)。登録促進の方針をたてるために、IRB通過施設にアンケートを実施し、対象症例数、説明実施数、同意取得例数を調査した(平成23年12月)。説明に対して同意取得率は50%であった。

D. 考察

ミゾリビンは、わが国で開発された免疫抑制薬で、核酸合成を阻害し、リンパ球の増殖を抑制することで液性および細胞性免疫応答を抑制する。ミゾリビンは腸管で吸収された後、ほとんど代謝

を受けずに腎臓から排泄される。他の免疫抑制薬に比較して安全性が高いことが知られている。わが国では、腎移植における拒絶反応の抑制、原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群、ループス腎炎、関節リウマチに適応があるが、小児特発性ネフローゼ症候群(ステロイド感受性、頻回再発型)への適応はない。

しかし、実際にはミゾリビンは小児の頻回再発型の治療薬として検討され使用されてきた。ミゾリビン(4 mg/kg/日)の小児の頻回再発型を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験において、全年齢層では再発抑制効果が認められなかったものの、10歳以下では再発回数が減少し再発抑制効果が認められ、また高い安全性が認められたことなどから、先述の小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版では、ミゾリビン(4.0 mg/kg標準体重/日)投与はシクロスポリン、シクロフォスファミドに次いで、頻回再発型の治療薬として推奨されている。

一方、ミゾリビンの作用は濃度依存性であり、小児では、成人と比較して細胞外液量が多く分布容積が大きいこと、ミゾリビンの腸管吸収率が低い可能性があること等から、成人と同等の用量では最高血中濃度が低くなると推察され、成人と同等の最高血中濃度を得るには成人の約2倍量を要すると考えられている。ミゾリビンの血中濃度と効果についてのin vitroでの検討では、ミゾリビンのヒトリンパ球核酸合成を50%抑制する濃度は1.0～5.0 μg/ml程度要すると報告されている。

近年、小児の頻回再発型患者に対し、高い最高血中濃度を目指した高用量のミゾリビン投与が検討され、ケースシリーズ報告が散見されるようになってきている。これらの報告では、再発回数減少を認めた例のミゾリビン投与2時間後の血中濃度(C2)は約3 μg/ml、ミゾリビン平均投与量は10mg/kg/日、用法は1日1回投与が主で、ミゾリビンの重篤な薬物有害反応は報告されていない。また小児頻回再発型ネフローゼ症候群に高用量ミゾリビンを食後投与した際の最高血中濃度到達時間(T_{max})は3時間、内服後3時間ミゾリビン血中濃度(C3)とAUC₀₋₄間の有意な相関が報告されている。ミゾリビン10 mg/kg/日の1日1回投与は、安全性が高く再発抑制効果が期待できる治療法であると示唆される。

小児難治性腎疾患治療研究会によるステロイド感受性患者を対象とした先行研究(未発表)から、発症年齢が10歳以下で、発症6か月以内に再発した患者は頻回再発に移行するリスクが高い傾向が明らかとなった。そこで同研究会は、頻回再発

に移行するリスクが高いステロイド感受性患者に対する、頻回再発を回避する治療法として、ミゾリビンの併用投与を検討した。発症年齢が10歳以下で、発症6か月以内に再発したステロイド感受性患者38名を対象とした再発時国際法治療とミゾリビン(5.0 mg/kg/日分 2 投与)併用投与のランダム化比較試験を実施したが、ミゾリビンの再発抑制効果及び頻回再発抑制効果は認められなかった。これは、ミゾリビンの用量が、再発抑制効果が期待できる最高血中濃度を得るのに十分な用量でなかったためと考えられる。

そこで、我々は、ステロイド感受性患者のうち、頻回再発のハイリスク患者(発症年齢10歳以下で、初発寛解後6か月以内に再発した患者)に対し、標準治療である再発時プレドニゾン治療に高用量ミゾリビンを併用投与することで頻回再発型への移行を回避しようのではないかと考え、標準治療+高用量ミゾリビン併用治療の有効性と安全性を検証するために、標準治療と標準治療+高用量ミゾリビン併用治療の多施設、オープン、ランダム化比較試験を行うこととした。

本試験では、登録数の促進が重要である。IRB通過施設へのアンケートではほぼ対象症例全例に試験の説明がされており、同意取得率は50%であった。今後、順次IRB通過施設の増加に伴い促進されると思われるが、適宜班会議、依頼文書などにより登録促進を図る必要がある。

E. 結論

小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群における頻回再発型移行阻止のため、標準治療と標準治療+高用量ミゾリビン併用治療の多施設、オープン、ランダム化比較試験を開始した。

本試験成就の暁には小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群における頻回再発型移行阻止治療が確立され、再発の回数を減少させ患者および家族に利益をもたらす。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Treatment strategies for Henoch-Schönlein purpura nephritis by histological and clinical severity.

Pediatr Nephrol. 26:563- 569,2011 2011 Apr;26(4):563-9.

- 2) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N; for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial in Childhood IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jun;6(6):1301-7.
- 3) Shima Y, Nozu K, Nozu Y, Togawa H, Kaito H, Matsuo M, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent EIAHF and PRES with Severe Renal Hypouricemia by Compound Heterozygous *SLC2A9* Mutation Pediatrics. 2011 Jun;127(6):e1621-5.
- 4) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, Kaito H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. Pediatr Nephrol. 2011 Dec 2. [Epub ahead of print]
- 5) Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. Nephrol Dial Transplant. 2012 Jan 9. [Epub ahead of print]
- 6) 中西浩一, 吉川徳茂 【子どもの臨床検査 症候から診断・治療へ】 症候からみる臨床検査の進めかた 浮腫(解説/特集) 小児科診療(0386-9806)74巻増刊 Page21-28(2011.04)
- 7) 中西浩一, 吉川徳茂 【輸液Q&A】 アニオンギャップとはなんですか?(解説/特集) 小児内科(0385-6305)43巻4号 Page680-682(2011.04)
- 8) 中西浩一, 吉川徳茂 【小児の酸塩基平衡 Q&A-異常へのアプローチ-】 治療 アルカリ血症に対する補正輸液(Q&A/特集)小児科学レクチャー(2186-0254)1巻1号 Page174-180(2011.04)